

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen

Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

**Experimentelle Untersuchungen
zur Frage der Pausendauer bei der
Strahlentherapie bösartiger Tumoren**



Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu

Erlangen

vorgelegt von

Dieter Böhmer

aus Erlangen/Mfr.

Referent: Dozent Dr. Dr. G. Barth

Correferent: Prof. Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 30. 7. 1958

Sonderdruck aus
STRAHLENTHERAPIE

Band 109, Heft 4 (1959)

VERLAG URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN UND BERLIN

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Pausendauer bei der Strahlentherapie bösartiger Tumoren

Von

Gunther Barth, Dieter Böhmer und Felix Wachsmann

Mit 4 Abbildungen

Die um 1920 zum Beispiel von *Seitz* und *Wintz* [1] vertretene „Einzeitbestrahlung“ in der Röntgentherapie bösartiger Tumoren wurde Ende der zwanziger Jahre von der „Langzeitbestrahlung“, d. h. besonders der fraktionierten Bestrahlung, abgelöst, nachdem die Erfolge dieser Methode beim Kehlkopfkarzinom durch *Coutard* [2] bekanntgeworden waren. Es setzte sich die Erkenntnis durch, daß bei der zeitlichen Unterteilung der Dosis die Toleranzdosis des gesunden Gewebes so hoch liegt, daß Herddosen anwendbar werden, die den Tumor trotz der auch bei ihm vorhandenen Erholung stärker zu schädigen vermögen, als dies die Einzeitmethode vermag. Durch die verstärkte Erholung des gesunden Tumorbettes im Vergleich zum Tumor selbst während der Pausen bleibt bei der fraktionierten Bestrahlungsmethode die Fähigkeit insbesondere der Kapillaren und des Bindegewebes weitgehend erhalten, die Tumorzerfallsprodukte zu resorbieren und die Regeneration des zerstörten Gewebes vorzunehmen.

Nach heftigen Diskussionen über die Zweckmäßigkeit der Unterteilung der Röntgendosis wird heute allgemein fraktioniert bestrahlt, und zwar in den meisten Strahlenkliniken täglich mit einer Pausendauer von 24 Stunden [3]. Die besonders von *Coutard* vorgeschlagene Pausendauer von nur 12 Stunden hat sich im allgemeinen nicht bewährt und wird nur noch selten angewendet. Nur ausnahmsweise wird zum Beispiel aus den USA über Bestrahlungen berichtet, die nur dreimal in der Woche vorgenommen werden [4].

Die tägliche Bestrahlung bedeutet für die Klinik ohne Zweifel einen erheblichen zeitlichen Aufwand. Darüber hinaus stellt sie für den Kostenträger in geldlicher Hinsicht und für den Patienten in psychischer wie in physischer Hinsicht eine starke Belastung dar. Insbesondere bei den ambulanten Patienten, die die Kliniken aus oft weit entlegenen Orten aufsuchen, ist es oft nicht möglich, täglich zu bestrahlen. Man muß in diesen Fällen zwangsweise auf die zwei- bzw. dreitägige Bestrahlung übergehen.

Bei der Bestrahlung mit einer gegenüber dem 24-Stunden-Rhythmus verlängerten Pausendauer ergibt sich die Frage, inwieweit es erlaubt ist, ohne Benachteiligung für den Patienten Bestrahlungen zwei- oder dreitägig vorzunehmen, und wie groß die Einzeldosen zu bemessen sind. Ist es möglich, unter Voraus-

setzung etwa gleicher Gewebereaktionen bei gleicher Gesamtdosis und Gesamtbestrahlungszeit tägliche Einzeldosen einfach zusammenzuziehen? Oder wie hoch muß die Gesamtdosis gewählt werden, um etwa gleiche Reaktionen sowohl der Haut als auch des Tumors hervorzurufen?

Um diese Fragen beantworten zu können, wie der Tumor und das gesunde Gewebe (Haut) auf das Zusammenlegen der Tagesdosen reagieren, müssen beide getrennt untersucht werden.

*Die Reaktion der Haut bei Erhöhung der Pausendauer,
aber unveränderter Gesamtbestrahlungszeit*

Die Haut war in den letzten Jahren bereits mehrfach Gegenstand eingehender Untersuchungen dieser Art. Klein [5] hat auf Vorschlag von Wachsmann in seiner Dissertationsarbeit an unserer Klinik im Tierexperiment die Haut von Schweinen daraufhin untersucht, wie die Haut reagiert, wenn tägliche Einzeldosen zu zwei- bzw. dreitägigen zusammengelegt werden. Er fand, daß die zweitägige Dosis um etwa 15%, die dreitägige um etwa 25% gegenüber der Summe vom Zwei- bzw. Dreifachen der täglichen Einzeldosis verringert werden müsse, wenn man bei gleicher Bestrahlungszeit gleiche Hautreaktionen erzeugen will wie bei der täglichen Verabreichung. Durch diese Versuche wurde im Tierexperiment die Frage geklärt, wie die Haut bei der täglichen Bestrahlung und bei der Zusammenlegung von Einzeldosen reagiert und um wieviel die Gesamtdosen geändert werden müssen, um gleiche Reaktionen hervorzurufen. Kautzky [6, 7] findet bei seinen Selbstversuchen mit erythemerzeugenden Röntgenstrahlendosen nahezu gleiche Reaktionen, sogar bei Zusammenlegung von 7-Tages-Dosen zu je einer Wochendosis. Die Abheilungsgeschwindigkeit von gestanzten Löchern im Kaninchenohr wurde von Heite und Nicolai [8] zum Test für die schädigende Wirkung von Röntgenstrahlen benützt. Heite und Tenhaeff [9] fanden beim Übergang von der eintägigen Bestrahlung mit 400 r zur zweitägigen Bestrahlung mit 800 r ein deutliches Mehr an Gewebeschädigung, das sich in der geringeren Abheilungsgeschwindigkeit des gestanzten Loches zeigte. Bei den Versuchen, diejenige Dosis zu finden, die bei zweitägiger Bestrahlung die gleiche Schädigung der Haut setzt wie bei der eintägigen, fanden sie, daß 8mal 700 r, jeden zweiten Tag verabreicht, etwa den gleichen Gewebeschaden erzeugen wie tägliche Bestrahlung mit 16mal 400 r. Beide Verfasser glauben, mit Rücksicht auf die Erholung der gesunden Gewebe eine zweitägige Bestrahlung in der Praxis vertreten zu können.

Nachdem die Reaktion der Haut bei verschiedenen Fraktionierungen aus früheren Arbeiten im wesentlichen bekannt ist, sollen in vorliegender Arbeit die Reaktionen des Tumors bei verschiedener Pausendauer, aber gleicher Gesamtbehandlungszeit untersucht werden.

Eine Zusammenziehung der täglichen Einzeldosen in größere Teildosen, die in Abständen von 2 bis 3 Tagen verabreicht werden, bietet dabei unter Umständen die Möglichkeit, den Tumor stärker und nachhaltiger zu beeinflussen, als dies bei täglicher Bestrahlung der Fall ist.

Durchführung der Versuche

Tiermaterial: Als Versuchstiere wurden weiße Mäuse verwendet, die sich nach Alter, Größe und Gewicht glichen und von einer Zuchtanstalt bezogen wurden.

Tumor: Als Tumor wurde aus technischen Gründen zunächst das Ehrlich-Asziteskarzinom verwendet, das uns freundlicherweise vom Pathologischen Institut der Univer-

sität Erlangen überlassen wurde. Die zu überimpfende Aszitesflüssigkeit wurde unter sterilen Bedingungen aus dem Bauchraum von intraperitoneal geimpften Mäusen entnommen. Mit Hilfe einer Tuberkulinspritze wurden 0,02 ccm Aszites auf die Dorsal-seite der Schwanzmitte subkutan geimpft, wie dies von *Overgaard* und *Okkels* [10] angegeben worden ist. Die nach der Impfung bestehende stecknadelkopfgroße Quaddel bildete sich bis zum nächsten Tag zurück. 85 bis 90% der Tiere bekamen innerhalb von 14 Tagen einen etwa $18 \times 3 \times 3$ mm großen Tumor. Wir bevorzugten für die Versuche diese Lokalisation, um die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf den Tumor gut beobachten zu können. Bei der Bestrahlung der am Schwanz entstehenden Tumoren war es möglich, den Tierkörper durch Abschirmung vor Strahlen zu schützen. Der Tumor hob sich infolge seiner Größe scharf vom Schwanz ab und konnte daher leicht gemessen werden.

In einer ersten Versuchsreihe wurden 260 Mäuse geimpft. 10 Mäuse bildeten eine Kontrollgruppe, um das Verhalten normaler, nicht geimpfter Tiere in unserem nicht ganz idealen Tierstall zu beobachten. Durch Bisse in den Schwanz und durch Tod fielen etwa 20 Tiere aus, so daß 240 Mäuse mit Tumoren zur Bestrahlung kamen.

Bestrahlung: Für die Bestrahlung der Tiere wurde ein Schutzbehälter aus Blei gebaut. Durch einen Schlitz gesteckt, lag der Schwanz und somit der Tumor außerhalb des Bleischutzes und wurde mit zwei Klemmen, die mit Schaumgummi überzogen waren, auf einer Gummiunterlage festgehalten. Die Tumoren wurden mit der Nahbestrahlungsröhre nach *Chaoul* mit 3 cm FHA bestrahlt.

Die Mäuse wurden in fünf Gruppen aufgeteilt und nach dem aus Tabelle 1 ersichtlichen Plan bestrahlt.

Tabelle 1. Bestrahlungsschema für die 1. Versuchsreihe.

Gruppe	Pausendauer	Einzeldosis	Gesamtdosis	Tiere
I	12 Std.	2mal 100 r/d*	3600 r	38
II	24 Std.	1mal 200 r/d	3600 r	39
III	48 Std.	2mal 200 r/2 d — 15% = 340 r/d	3060 r	39
IV	72 Std.	3mal 200 r/3 d — 25% = 450 r/3 d	2700 r	42
V	120 Std.	5mal 200 r/5 d — 45% = 550 r/5 d	2200 r	46

* r/d = Einzeldosis in r/Tag.

1. Versuchsreihe: Bei diesen Versuchen gingen wir von den Ergebnissen der Erythemversuche an der Schweinehaut (*Klein* [5]) aus und verminderten die Einzeldosen jeweils um einen solchen Prozentsatz, daß gleiche Reaktionen im Gesunden zu erwarten waren. Lediglich bei der Gruppe V, d. h. bei 5tägiger Verabreichung, mußte die erforderliche Dosisverminderung durch Extrapolation geschätzt werden. Auf eine Gruppe, die jeden 4. Tag bestrahlt werden sollte, wurde verzichtet, um die Anzahl der Tiere je Gruppe nicht zu klein werden zu lassen, und da diese Gruppe keine großen Änderungen im Vergleich mit den anderen erwarten ließ.

2. Versuchsreihe: Nach Abschluß der ersten Versuchsreihe wurde eine zweite Versuchsreihe angesetzt, um die Ergebnisse der ersten Versuchsserie zu überprüfen. In dieser zweiten Versuchsreihe wurde die Dosis gegenüber der ersten etwas erhöht, da dies zur Beurteilung der gestellten Frage zweckmäßig erschien. In der 2. Versuchsreihe wurde die tägliche Dosis auf 250 r festgelegt und 18 Tage lang bestrahlt, so daß die Gesamtdosis bei täglicher Bestrahlung hier 4500 r betrug. In dieser Versuchsreihe wurden 101 Mäuse untersucht. Die Übertragung der Karzinome auf den Schwanz der Tiere erfolgte in der oben beschriebenen Weise.

Tabelle 2. Bestrahlungsschema für die 2. Versuchsreihe.

Gruppe	Pausendauer	Einzeldosis	Gesamtdosis	Tiere
II	24 Std.	1mal 250 r/d	4500 r	40
III	48 Std.	2mal 250 r/2 d — 15% = 425 r/2 d	3825 r	35
IV	72 Std.	3mal 250 r/3 d — 25% = 560 r/3 d	3375 r	26

Zur Bestrahlung wurden die Tiere in drei Gruppen aufgeteilt, da die bisherigen Versuche gezeigt hatten, daß es wenig Interesse bietet, eine Fraktionierung unter 24 Stunden und über 4 Tage vorzunehmen (Tab. 2).

Ergebnisse der Versuche

Unbehandelte Tiere

Um die Ergebnisse bei den bestrahlten Mäusen richtig beurteilen zu können, ist es erforderlich, das Verhalten der unbestrahlten Tumoren zu kennen: Die Tumoren werden etwa 6 bis 7 Tage nach der Impfung makroskopisch sichtbar. Nach 14 Tagen heben sie sich gut vom Schwanz ab und erreichen eine Größe von etwa $18 \times 3 \times 3$ mm. Eine Woche später, um den 20. bis 22. Tag, beginnt die Haut über dem Tumor sich zu röten und zu glänzen. Bald bricht der Tumor durch, und es entstehen Ulzerationen, die kurze Zeit später den Kreislauf des Schwanzes unterbrechen. Der distale Schwanzteil wird dann nekrotisch und fällt ab. Trotz dieser Verstümmelung leben die Tiere oft noch 2 bis 3 Wochen weiter. Diese Angaben entsprechen den bisher gemachten Erfahrungen mit Tumoren dieser Art und Lokalisation [11, 12] (Abb. 1).

Behandelte Tiere

1. Versuchsserie: Die Ergebnisse der Bestrahlung sind der besseren Übersichtlichkeit wegen graphisch in Abbildung 2 zusammengestellt. Unabhängig davon, auf welchen Beobachtungszeitpunkt das Ergebnis bezogen wird, ist die Gruppe III (Bestrahlung mit 48stündigen Pausen mit 340 r/2 d) in bezug auf den Prozentsatz, in dem wenigstens vorübergehend „vollständiger Tumorschwund“ erreicht wurde, deutlich die günstigste. Es folgen die Gruppe IV (450 r/3 d) und dann mit geringerem Heilungserfolg die drei anderen Gruppen.

Die Anzahl der verstorbenen Tiere ist bei Gruppe I (39%) auffallend hoch. Sicherlich spielte das zweimal tägliche Herausnehmen der Mäuse aus dem Stall

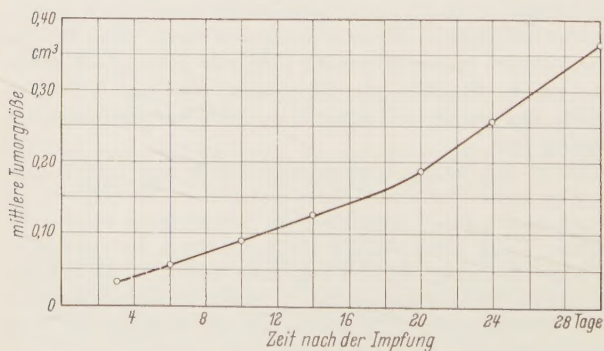
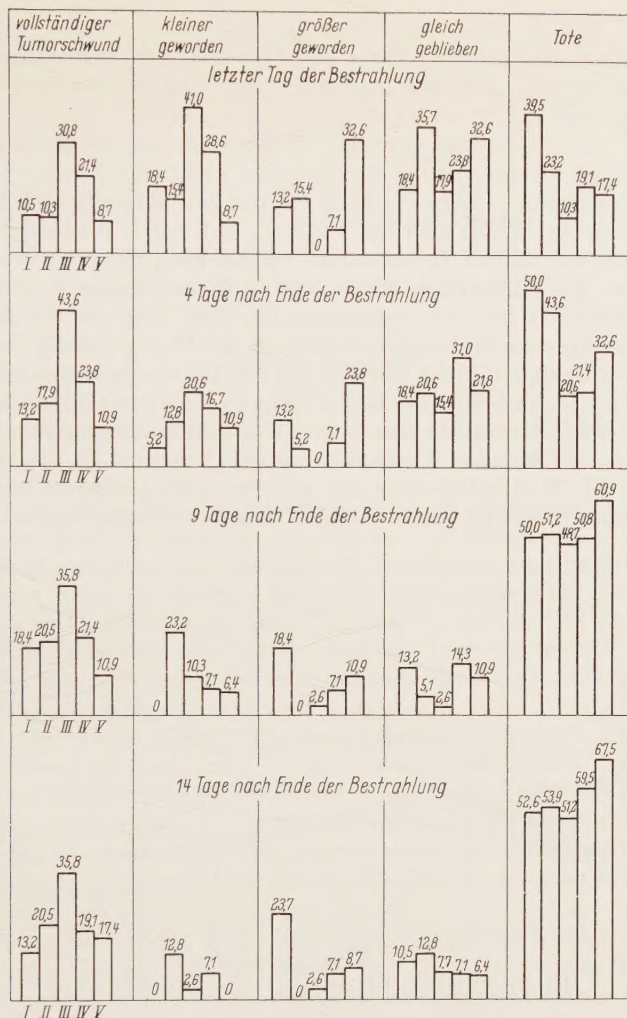


Abb. 1. Wachstumskurve (mittleres Tumolvolumen) der unbehandelten Karzinome. Ordinate: Mittelwert der Tumorgroße in cm³.

Abb. 2. Ergebnisse der 1. Versuchsserie bei den mit verschiedener Pausendauer bestrahlten Tieren (Pausendauer I 12 Std., II 24 Std., III 48 Std., IV 72 Std., V 120 Std.). Die Zahlenangaben bedeuten % der Bestrahlten.



bzw. Käfig hierbei eine Rolle, jedoch erklärt dies allein kaum die Höhe der Todesrate. Wahrscheinlich starben viele dieser Tiere an Metastasen, die durch den geringen Rückgang der Tumoren bedingt sind. Die genaue Zahl der an Metastasen zugrunde gegangenen Tiere ist nicht bekannt, da die toten Mäuse nicht seziiert und histologisch untersucht wurden. Die nächst höhere Todesrate hat die Gruppe II. Es folgen Gruppe IV und Gruppe V. Auch in bezug auf die Todesrate ist die Gruppe III die günstigste, wenngleich sich die Unterschiede in der Todesrate mit länger werdender Beobachtungszeit allmählich ausgleichen. Größer geworden sind während der Bestrahlung besonders die Tumoren der Gruppe V. Auch bezüglich des Tumorwachstums liegt die Gruppe III neben Gruppe II am günstigsten; es folgt die Gruppe IV. Diese Verhältnisse bleiben bis zum Ende der 14tägigen Beobachtungszeit etwa erhalten.

Ähnlich sehen die Zahlen bei den Gebesserten aus, d. h. bei den Tieren, bei denen die Tumoren unter der Strahlentherapie zurückgingen, aber nicht ganz abheilten. Auch hier liegt am letzten Tag der Beobachtung die Gruppe III an der Spitze.

Noch deutlicher wird die Wirkung der mit verschiedener Pausendauer fraktioniert verabreichten Bestrahlung, wenn man jeweils die beobachtete mittlere Tumorgröße in Abhängigkeit von der Zeit darstellt. Das Ehrlichkarzinom wächst auch auf Mäuseschwänzen schnell, und seine Wachstumskurve steigt auch bei den bestrahlten Tieren ebenso wie bei den unbestrahlten (vgl. Abb. 1) zunächst an. Am stärksten ist dieser Anstieg in der Gruppe V (550 r/5 d), wo das Tumorstadium beinahe ungehemmt ist. Erst etwa am 26. Tag nach Bestrahlungsbeginn tritt ein Stop im Wachstum ein. Wenig günstig reagieren auch die Mäuse der Gruppe I (2mal 100 r/d) auf den 12stündigen Bestrahlungsrhythmus. Zwar ist das Ansteigen der Kurve nicht so steil wie bei den mit Pausen von 5 Tagen bestrahlten Tieren. Auch tritt hier der Wachstumsstop bereits am 6. Tag ein, ein bedeutendes Kleinerwerden der Tumoren ist jedoch nicht zu beobachten (Abb. 3). Hierbei wirkt sich auch die hohe Todesrate während der Bestrahlung aus. Wesentlich besser ist den Mäusen die einmal tägliche Bestrahlung mit 200 r

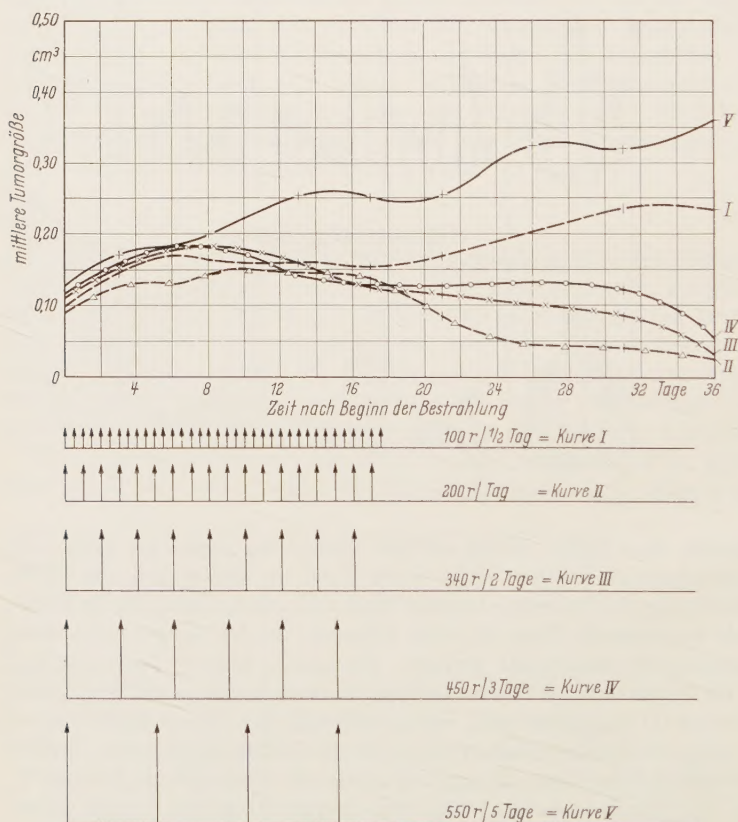
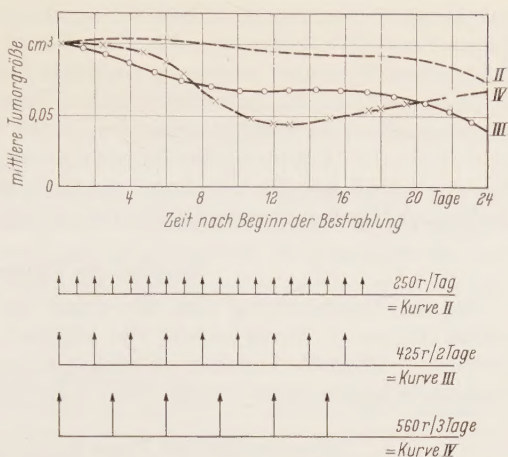


Abb. 3. Mittlere Tumorgröße der 1. Versuchsserie in Abhängigkeit von der Zeit nach Beginn der Bestrahlung.

Abb. 4. Mittlere Tumorgröße der 2. Versuchsserie in Abhängigkeit von der Zeit nach Beginn der Bestrahlung.



bekommen (Gruppe II). Die diese Tiere betreffende Kurve zeigt ein Zurückgehen der Tumorgröße bis zum Ende der Bestrahlung, nachdem der Höhepunkt etwa am 9. Bestrahlungstag überschritten ist. Ähnlich gute oder sogar noch bessere Ergebnisse liefern jedoch immer die Gruppen III (340 r/2 d) und IV (450 r/3 d). Beide Kurven weisen einen flachen Anstieg auf, d. h., das Tumorwachstum wird von Anfang an wirksam gehemmt. Bei beiden Gruppen tritt ein deutlicher Tumorrückgang ein, der bei der Gruppe IV und noch mehr bei Gruppe III bis zum letzten Beobachtungstag steil abfallende Tendenz besitzt.

2. Versuchsserie: Infolge des ungünstigen Tiermaterials mußte bei der 2. Versuchsserie, in der mit etwas höheren Dosen bestrahlt wurde, mit großen Ausfällen gearbeitet werden. Dadurch ist die Anzahl der Tiere in den Gruppen verschieden groß und leider nicht so hoch, wie es erwünscht war. Jedoch lassen auch diese Zahlen einen guten Überblick über den Bestrahlungseffekt der verschiedenen Fraktionierungen zu. Mindestens können die Ergebnisse der Kontrolle der in der 1. Versuchsserie erzielten Ergebnissen dienen.

Auch in der 2. Versuchsserie wurden die besten Ergebnisse bei der Gruppe III (425 r/2 d) erzielt. In ihr sprachen über die Hälfte der Tumoren auf die Bestrahlung gut an, 31% wurden geheilt. Die Tumorwachstumskurve (Abb. 4), in der das durchschnittliche Wachstum aller Tumoren einer Gruppe dargestellt wird, zeigt von Anbeginn an ein rasches Absinken, und ihr Endwert liegt bedeutend tiefer als ihr Anfangswert. Zählt man die gebesserten, aber nicht geheilten Karzinome zu den Heilungen hinzu, so sprachen bei der Gruppe III 54% der Tumoren auf die Bestrahlung günstig an, bei der Gruppe IV waren es ebenfalls 54%. Beide Gruppen zeigen also einen fast gleichen Bestrahlungseffekt, jedoch ist der Verlauf der Tumorkurve bei der Gruppe IV (560 r/3 d) ungünstiger als bei der Gruppe III. Die täglich bestrahlte Gruppe II (250 r/d) fällt gegen die beiden anderen Gruppen deutlich ab. Nur 7 Heilungen stehen den Heilungsziffern in Gruppe III und Gruppe IV gegenüber. Die Todesrate in den Bestrahlungstagen liegt bei Gruppe II mit 45% gegenüber Gruppe III und Gruppe IV sichtbar höher.

Versucht man aus diesen Werten für das Ehrlichkarzinom der Maus den günstigsten Bestrahlungsrhythmus herauszulesen, so ergibt sich, daß die Be-

strahlung mit Pausen von 48 bis 72 Stunden am zweckmäßigsten zu sein scheint. Diese Ergebnisse bestätigen die schon in der 1. Versuchsserie gewonnenen Erfahrungen. Auch dort war es die zweitägig bestrahlte Gruppe III, die die besten Erfolge aufwies. Die täglich bestrahlten Tumoren lagen in der 1. Versuchsserie etwa im selben Verhältnis hinter den beiden Spitzengruppen wie in der 2. Versuchsserie. Die Erhöhung der Tagesdosis von 200 auf 250 r hatte wenig sichtbaren Einfluß auf die Erhöhung des Heilungserfolges. Vielleicht half sie, die Heilungsziffer der Gruppe IV die der Gruppe III anzugleichen.

Einfluß der Tumorgroße

Bei der Untersuchung über die Frage der Tumorgroße bei Fraktionierung schien in der 1. Versuchsserie die tägliche Bestrahlung stärker wachstumshemmend auf große Tumoren zu wirken als auf kleine Tumoren. In der 2. Versuchsserie konnte dieser Effekt nicht sicher bestätigt werden.

Theoretisches zur Frage der optimalen Pausendauer

Nach Luther [13] liegt das Mitosemaximum beim Ehrlichkarzinom der Maus bei 48 Stunden, jedoch fand er keine Erhöhung der Zellschädigung, wenn er den Tumor im Mitosemaximum bestrahlte, also im 48-Stunden-Rhythmus, gegenüber der Bestrahlung im Mitoseminimum, also im 12-Stunden-Rhythmus. Die Zahl der geschädigten Zellen war um so größer, je mehr die Bestrahlung zeitlich konzentriert erfolgte. Ob bei unseren Versuchen das Ergebnis deshalb zugunsten der 48stündigen Bestrahlung ausfiel, weil der Mitoserhythmus des Karzinoms 48 Stunden beträgt, mag dahingestellt bleiben.

Die Reaktionen des mitbestrahlten gesunden Gewebes

Hautreaktionen konnten an den gesunden Anteilen der bestrahlten Schwanzbezirke nur mäßig beobachtet werden. Über dem Tumor rötete sich die Haut nach 10 Bestrahlungstagen, und nach 15 bis 17 Bestrahlungstagen fielen dort die Haare aus, nicht dagegen in den angrenzenden mitbestrahlten gesunden Schwanzteilen. Dies war bei allen Gruppen ähnlich, so daß man von einer etwa gleichen Reaktion des gesunden Gewebes bei allen Bestrahlungsgruppen sprechen kann. Stutz und Blüthgen [14] fanden bei Versuchen am Rattenschwanz erst bei 43 000 r ein Erythem, wenn sie täglich 200 r verabreichten. Wahrscheinlich lagen wir mit unseren Gesamtdosen unter der Erythemdosis.

Schlußfolgerungen

Die am Ehrlichkarzinom der Maus durchgeführten experimentellen Untersuchungen mit fraktionierter Röntgenbestrahlung ergaben, daß eine Fraktionierung mit Pausen von 48 Stunden (d. h. zweitägige Verabreichung der Einzeldosen) bezüglich Tumoreinschmelzung und Zahl der Überlebenden offenbar die besten Ergebnisse liefert. Die Bestrahlung im 48-Stunden-Rhythmus war dabei der täglichen Bestrahlung etwas und der Bestrahlung mit Pausen von 12 sowie 72 und 120 Stunden (d. h. $\frac{1}{2}$, 3 und 5 Tage) deutlich überlegen. Lediglich in der 1. Versuchsserie schien es, als wäre bei größeren Tumoren die tägliche Bestrahlung um ein geringes günstiger als die zweitägige, eine Erscheinung, die in der 2. Versuchsserie nicht beobachtet werden konnte.

Wir glauben daher aus den angestellten Versuchen schließen zu dürfen, daß der heute in der Tumorthherapie allgemein übliche Rhythmus der täglichen Be-

strahlung nicht unbedingt das Optimum bezüglich Tumorbeeinflussung bei gleichen Hautreaktionen darstellt. Mindestens erscheint es uns aber wert, weiter zu untersuchen, ob eine Fraktionierung mit längeren Pausen zwischen den Einzeldosen — wie dies mit Rücksicht auf die Vereinfachung und Rationalisierung der Strahlentherapie vorteilhaft wäre — zulässig und angebracht ist. Durch weitere Versuche müßte insbesondere geklärt werden,

1. ob auch andere, schneller oder langsamer wachsende Tumoren gleich günstig auf eine Verlängerung der Pausendauer bei gleicher Gesamtbestrahlungszeit reagieren bzw. welche Pausendauer für diese Tumoren die günstigste ist, und
2. ob für große Tumoren andere Bestrahlungspausen günstiger sind als für kleine oder mittelgroße.

Zusammenfassung

Es wurden an Impftumoren (Ehrlichkarzinom der Maus) Versuche mit verschiedenen fraktioniert verabreichter Röntgenstrahlung angestellt, wobei die Pausendauer 12, 24, 48, 72 und 120 Stunden betrug. Die Gesamtbehandlungszeit war dabei immer gleich. Die Höhe der Gesamtdosis wurde so gewählt, daß die zu erwartenden Reaktionen im Gesunden (Haut) möglichst gleich stark waren. Bei den in zwei Serien mit Tagesdosen von 200 bzw. 250 r durchgeführten Versuchen zeigte sich die Bestrahlung mit Pausen von 48 Stunden (d. h. zweitägige Bestrahlung) bezüglich Tumorbeeinflussung und Zahl der Überlebenden als die günstigste Verabreichungsart. Bei jeder anderen Fraktionierung, d. h. also bei Pausen von 12, 72 und 120 Stunden, wurden deutlich ungünstigere Ergebnisse erzielt. Es wird die Frage aufgeworfen, ob zur Verbesserung der Ergebnisse bzw. mindestens zur Vereinfachung der Technik in der Therapie bösartiger Tumoren an Stelle der heute allgemein üblichen täglichen Bestrahlung nicht die zweitägige Bestrahlung mit Pausen von 48 Stunden eingeführt werden kann.

Summary

Inoculated tumors of mice (Ehrlich carcinoma) were irradiated with different fractionated X-rays at intervals of 12, 24, 48, 72 and 120 hours. The total time of treatment was always the same. The total dose applied was to give equal expective reactions at the healthy skin. The irradiation at intervals of 48 hours (irradiation at every other day) applying 200 or 250 r at a time, had the best effect on the tumors and the survival rate of the animals. Significantly more unfavourable results were found applying irradiation at intervals of 12, 72 and 120 hours. The question arises whether a simplification of the technique and better results can be obtained by irradiation of malignant tumors at intervals of 48 hours instead of using the usual irradiation at one day intervals.

Résumé

Les auteurs étudient l'irradiation fractionnée sur des tumeurs greffées (cancer d'Ehrlich de la souris), les intervalles allant de 12, 24, 48, 72 à 120 heures, la durée totale du traitement étant toujours la même. Les doses totales étaient calculées de telle sorte que les réactions prévisibles au niveau du tissu sain (peau) étaient si possible d'intensité égale. Le mode d'administration le plus favorable, pour ce qui concerne la réponse de la tumeur et le nombre de survivants est celui appliqué dans deux séries avec des doses quotidiennes de 200 et 300 r à des intervalles de 48 heures c. à. d. une administration tous les deux jours. Tous les autres modes de fractionnement (pauses de 12, 72 et 120 heures) donnent des résultats moins favorables. Les auteurs posent la question si, pour améliorer les résultats et simplifier la technique de l'irradiation des tumeurs malignes, il ne serait pas intéressant d'introduire, au lieu de l'irradiation quotidienne actuellement en faveur, des séances tous les deux jours (pause de 48 heures).

Schrifttum

1. Seitz, L., u. W. Wintz: Unsere Methode der Röntgentherapie, Berlin-Wien 1920. —
2. Coutard, H.: Strahlentherapie 37 (1930): 51. — 3. Janker, R., u. K. Roßmann: Grundriß der Röntgentherapie, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958. — 4. Andrews, J. R., Ph. Rubin u. R. W. Swain: Amer. J. Roentgenol. 79 (1958): 64. — 5. Klein, L.: Diss., Erlangen 1957. — 6. Kautzky, A.: Strahlentherapie 104 (1957): 558. — 7. Ders.: Radiologica austriaca 2 (1949): 233. — 8. Heite, H. J., u. K. H. Nicolai: Strahlentherapie 100 (1955): 455. — 9. Heite, H. J., u. D. Tenhaeff: Z. Haut- u. Geschlechtskr. 23 (1957): 251. — 10. Overgaard, K., u. H. Okkels: Strahlentherapie 68 (1940): 587. — 11. Hofmann, D., u. F. Wachsmann: Strahlentherapie 86 (1952): 288. — 12. Huth, E.: Diss., Erlangen 1951. — 13. Luther, W.: Strahlentherapie 73 (1943): 671. — 14. Stutz, E., u. B. Blüthgen: Strahlentherapie 102 (1957): 559.

LEBENS LAUF

Ich, Dieter, Paul, Wedigo Böhmer, wurde am 5. 3. 1930 als drittes Kind des Gutsbesitzers und Major d. R. August Böhmer und dessen Ehefrau Annie, geb. Kasten, in Kolberg/Pommern geboren. In Kolberg besuchte ich die Grundschule und ab 1939 die Oberschule für Jungen, ebenfalls in Kolberg. Nach der Flucht im Jahre 1945 siedelte sich meine Familie in Niedersachsen an. Nach einem kurzen Kriegsdienst in den letzten Kriegsmonaten, besuchte ich in Hannover die Schule und bestand 1948 mein Abitur.

1950 begann ich mein Studium in Marburg. Nach drei Semestern kam ich nach Erlangen. Auf Einladung der amerikanischen Regierung studierte ich 1952/53 an der University of Colorado in Boulder/USA. Nach meiner Rückkehr nach Erlangen bestand ich 1953 das Physikum und 1957 das medizinische Staatsexamen. Seit dieser Zeit bin ich als Pflichtassistent an der Medizinischen Universitätsklinik in Erlangen tätig.

Erlangen, den 25. Juli 1958.

